

Inscription électro-pneumatique des effets de la trémorine chez la souris

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Mohammad Hossein AMIRANI

de

Bidjar-Guarrous (Iran)

THÈSE No 2569

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inscription électro-pneumatique des effets de la trémorine chez la souris

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Mohammad Hossein AMIRANI

de

Bidjar-Guarrous (Iran)

THÈSE No 2569



GENÈVE

COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE

1958

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur E. FROMMEL, autorise l'impression de la présente thèse sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 28 avril 1958.

Le doyen : Eric MARTIN.

Thèse N° 2569

Que Monsieur le Professeur Edouard Frommel, directeur de l'Institut de Thérapeutique, veuille bien agréer ici notre gratitude pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée en inspirant et en guidant cette thèse et de nous avoir autorisé à nous servir de sa documentation expérimentale.

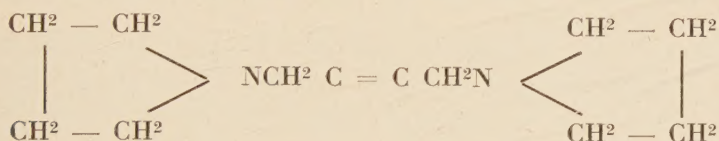
Nous tenons à exprimer également toute notre reconnaissance à Monsieur le Docteur Cl. Fleury, chef des travaux, ainsi qu'à Monsieur L. Strassberg pour leur collaboration à notre travail.

A mes parents.

INTRODUCTION

EVERETT, BLOCKUS et SHEPPERD (3, 4) ont synthétisé dans les laboratoires de pharmacologie de la firme Abbot-Chicago un corps d'un très grand intérêt expérimental : la Trémotine.

La formule développée de ce nouveau corps qui est le 1,4-Di-pyrrolidino-2-Butyne :



Cette Trémorine « produced a profound tremor of the head and limbs lasting for more than 1. hour. In addition, the animals move about slowly, show rigidity, and are less active. Parasympathetic stimulation is marked and characterized by profuse salivation, miosis, diarrhea and bradycardia. A profound fall of body temperature also occurs ».

In the mice, doses of 20 mg/kg given orally, intraperitoneally, intravenous or subcutaneously are affective, the tremor appearing withing 10 to 30 minutes, depending on the route, and lasting 3 to 4 hours. Suchs drugs as atropine, scopolamine and other anti-Parkinson agents control the tremor and cholinergie effects completely in doses of 2 of 10 mg/kg... Central depressants such as barbiturates, mephèmesin, alcohles, anticonvulsivants, and analgesics are ineffective against the tremor in doses less than those causing marked ataxia, sedation, or hypnosis. The tremor occurs, in decerebrate rats, mice and rabbits. Tremor also appeared in chronic completly decebrate dog... »

La Trémorine remplace donc avantageusement l'épreuve à la Nicotine de BOVET et LONGO, (2) qui se révèle inefficace avec nombre de substance anti-Parkinsonienne.

BIJLSMA (1) a depuis confirmé entièrement les données expérimentales des auteurs américains en expérimentant soit avec

l'Atropine, la Scopolamine, l'Atarax, le Diparcol, le Parpanit, la Trasantine, le Benadryl et la Théphorine, etc.

L'observation de la souris y reste une observation d'appréciation visuelle et sensitive. L'expérimentateur peut suivre le tremblement et le sentir encore plus finement en prenant l'animal sur la paume de sa main. Le professeur Frommel et ses collaborateurs estiment que cette observation est largement suffisante pour apprécier l'effet de la Trémorine et des substances anti-parkinsoniennes sur ce tremblement.

Il n'en reste néanmoins que l'expérimentateur désirerait objectiver ses expériences par une méthode graphique et que seule une méthode graphique est capable de décomposer finement le mode du tremblement, sa fréquence, son rythme périodique, son apparition et sa disparition.

C'est ce qui a entraîné le professeur Frommel et ses collaborateurs à rechercher une méthode adéquate d'inscription, méthode dont nous faisons la description dans notre travail d'habilitation.

RECHERCHES DE LA TECHNIQUE GRAPHIQUE

Les premiers essais ont été réalisés par transmissions électromécaniques, ces techniques se sont soldées par un échec. Voici le résumé de ces différentes techniques.

Transmission électromécanique N° 1.

La souris repose sur le plancher d'un récipient de verre rigide. Ce récipient est maintenu par un bras métallique à flexion variable. Un fil rigide est relié du récipient à une cartouche de pickup qui transmet les vibrations amplifiées au Poliviso Sandborn (inscriptions par aiguilles thermo-inscriptrices).

Cette technique est inadéquate parce que les oscillations du bras à flexion variable entraînent des mouvements en « écho », dont la durée des oscillations dépassent en temps l'oscillation déclenchée par le tremblement de la souris. (Inertie.)

Transmission électromécanique N° 2.

L'appareillage est le même à cette différence que la souris repose sur le plancher tendu d'un caoutchouc très fin (appareillage du type de Marey) et que le fil rigide transmettant les oscillation de la membrane est fixé à une rondelle de métal collée au centre du plancher.

Cette disposition est excellente tant que la souris repose au centre du dispositif, mais elle devient inefficace si, pour une raison quelconque, la souris porte son centre de gravité à la périphérie ou tente de s'agripper aux parois de verre qui l'enferme.

Transmission électromécanique N° 3.

Le dispositif est ici identique à l'exception de la fixation du fil rigide. Ce fil est fixé non au centre du plancher de caoutchouc comme dans la technique N° 2, mais latéralement et maintient un étroit contact entre le fil rigide et le plancher sur toute sa longueur.

Cette disposition qui théoriquement semblait neutraliser les inconvénients de la seconde technique quant au lieu où repose la souris, a contre elle la neutralisation des mouvements imprimés au fil rigide parce que l'oscillation passe par l'épicentre et renverse ces oscillations de direction créant ainsi un point mort.

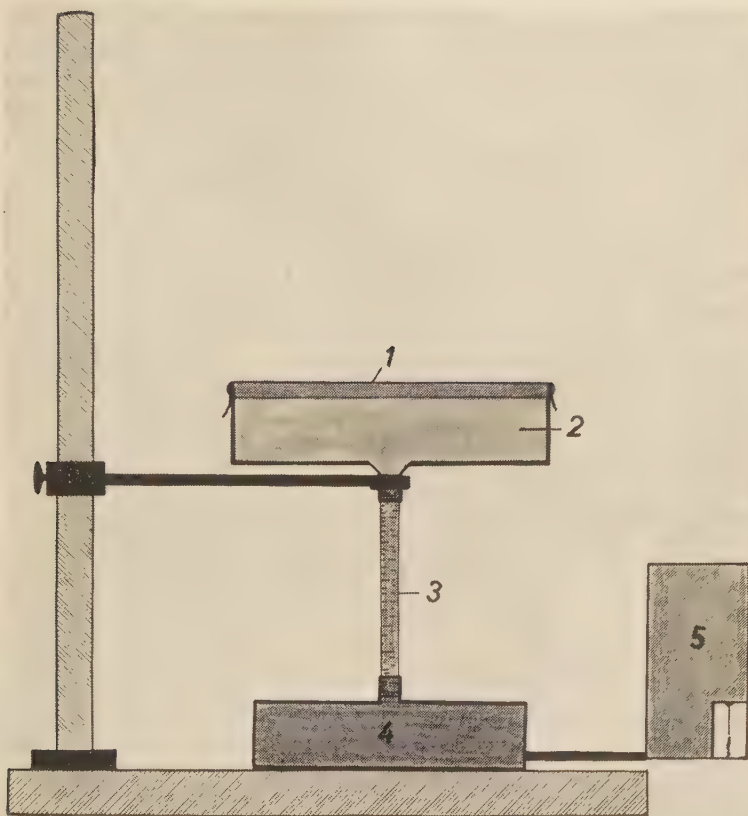
TRANSMISSION ELECTRO-PNEUMATIQUE

Le professeur Frommel s'est arrêté à cette dernière méthode parce qu'elle donne toute satisfaction. La souris repose ici sur une fine membrane de caoutchouc qui elle-même est tendue sur une capsule de verre de 7 cm. de diamètre. Cette capsule hermétique est ouverte à son extrémité inférieure d'une communication de 4 mm. de diamètre auquel est rattaché un tuyau de caoutchouc rigide relié lui-même à son extrémité distale avec la capsule de quartz de la firme Sandborn. La capsule de quartz Sandborn est elle-même reliée par le dispositif prévu à cette technique au polyviso de la même firme.

Cette technique obvie au fait des ennuis du déplacement de la souris, les oscillations qu'enregistre la membrane de caoutchouc n'ont que des variations insignifiantes si l'animal repose à la périphérie ou au centre du plancher. La souris d'ailleurs ne peut pas se déplacer fortement puisque la circonférence sur laquelle elle repose a 7 cm. de diamètre, même diamètre que dans les dispositifs des techniques N° 1-2-3. La critique théorique de la passivité d'une transmission pneumatique, qui est très réelle, semble ici négligeable à cause de la très grande sensibilité de la capsule de quartz de Sandborn.

Nous illustrons la technique à la page suivante par un schéma

*Dispositif expérimental d'enregistrement
électro-pneumatique*



1. Plancher de caoutchouc fin tendu sur une capsule du type Marey.
2. Capsule du type Marey de 7 cm. de diamètre dont l'extrémité inférieure est percée d'un canal de 2 mm. de diamètre.
3. Tuyau caoutchouc rigide mettant une communication la capsule de Marey avec le relai de quartz.
4. Relai de Quartz qui transmet à l'amplificateur 5 ses impulsions électriques.
5. Amplificateur Polyviso Sandborn à inscription thermo-électrique.

Comportement de la souris normale.

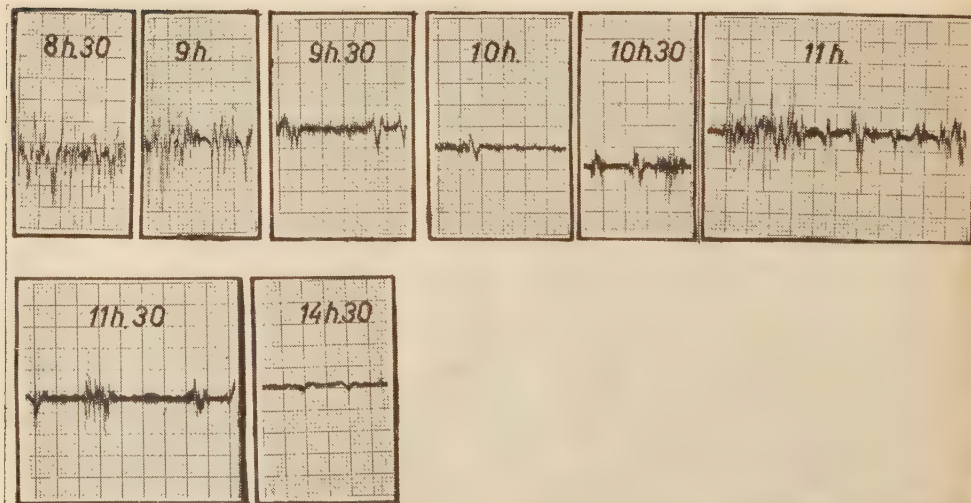
Le comportement de la souris non droguée est une nécessité pour en fixer les modalités. En effet la curiosité de l'animal à l'appareillage dans lequel elle est enfermée se traduit par des mouvements de reconnaissance du lieu. La souris explore son habitat, se dresse sur les pattes postérieures contre les parois de verre, cherche à escalader cet obstacle vainement puis se décourage, se lèche et reprend son exploration inlassablement jusqu'au moment où elle s'habitue et que sa curiosité s'émousse. Alors elle repose tranquillement et attend la suite des événements. L'appareillage enregistre tous ces mouvements musculaires.

La souris est alors retirée de son habitat et replacée dans son bocal d'attente. Reprise une demi-heure après pour le même enregistrement, elle réagit avec moins de curiosité et se lasse plus vite (réflexe conditionnel). Ces examens faits de demi-heure en demi-heure aboutissent enfin à une inscription de moins en moins oscillante et s'illustrent par les diagrammes suivants.

Oscillogramme de la souris normale.

Planche (1). Inscription avec aiguille thermoélectrique.

Developpement 1 mm./seconde.



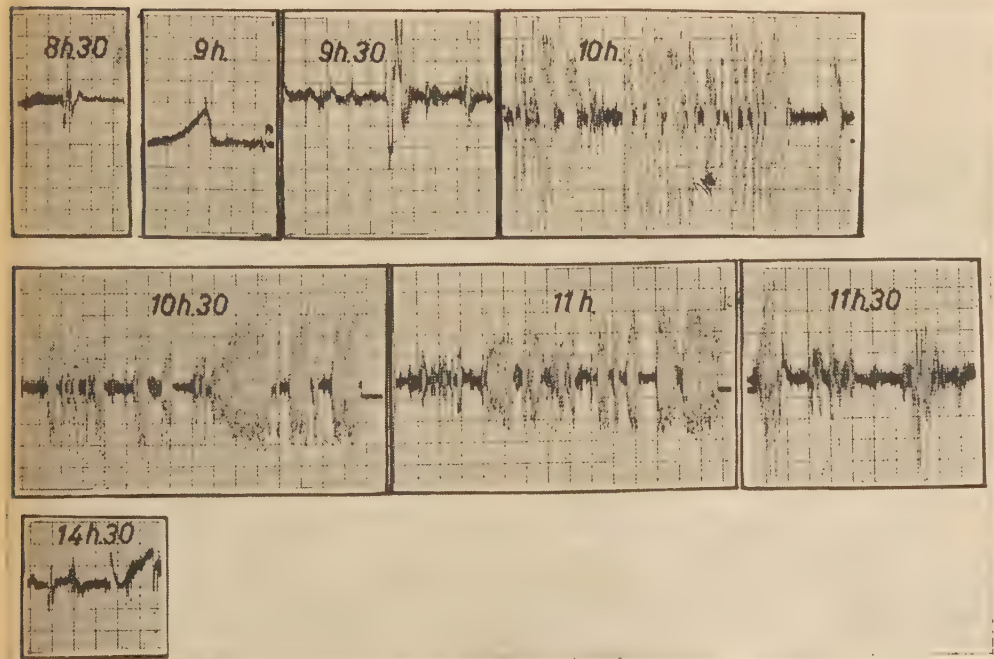
Le lecteur notera sur la première bande une forte agitation avec une pseudo-rythmicité. Les inscriptions de la seconde bande montrent des amplitudes moins marquées avec un même rythme, celle de la troisième inscription un calme relatif avec de petites oscillations qui persistent encore sur la dernière bande.

Oscillogrammes de la souris injectée de 20 mg/kg. s.c. de Trémorine

Nous illustrons l'effet de la Trémorine par les oscillogrammes suivantes :

Plance (2). Inscription avec aiguille thermoélectrique.

Développement 1 mm./seconde.



Les premiers oscillogrammes montrent des oscillations non rythmées qui correspondent aux mouvements naturels de la souris. Les graphiques suivants mettent en évidence des oscillations rythmées à large intervalles. Le troisième diagramme inscrits 75 minutes après l'injection de la Trémorine montre la fusion de grandes

oscillations. Celui pris 30 minutes après ce dernier voit apparaître les véritables oscillations périodiques qui persistent encore deux à quatre heures après l'injection de Trémorine.

Analyse de la courbe d'un oscillogramme de la même série à plus rapide développement

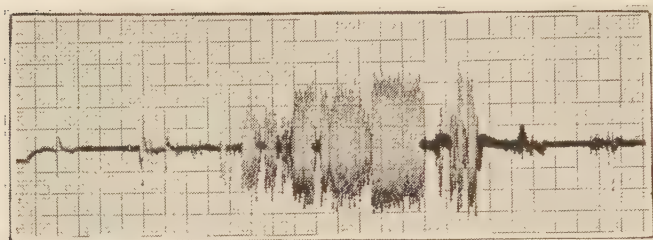
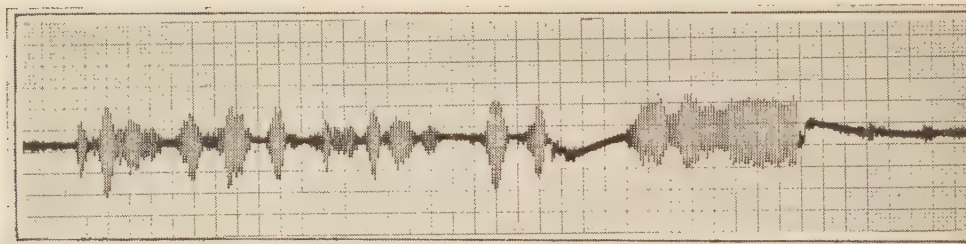


Planche (3). Inscription avec aiguille thermoélectrique.



Développement 10 mm./seconde.

Le lecteur doit se rappeler que la lecture se fait de gauche à droite et constatera que le dernier oscillogramme inscrit à une grande vitesse illustre mieux encore l'alternance de la fusion des oscillations isolées périodiques.

De l'ensemble de ces diagrammes on est en droit de conclure que la Trémorine fait trembler la souris mais que ce tremblement n'est nullement semblable à celui que le clinicien observe chez le malade affecté de Parkinson. Le tremblement de la souris n'a nullement la périodicité régulière du malade affecté de la paralysie agitante. L'observation simultanée de la souris et de l'enregistrement graphique nous montre en outre que la souris ne cesse pas de trembler lors des mouvements volontaires qui sont rares.

La souris injectée de Trémorine perd de sa spontanéité motrice. Cette « soudure » musculaire d'ailleurs contribue à l'image linéaire du graphique, parce qu'elle diminue la spontanéité des mouvements.

Pour ce qui concerne le début de l'effet de la Trémorine et sa fin, nos observations nous ont appris que la souris réagit individuellement et que les chiffres indiqués par EVERETT souffrent quelques exceptions.

Nous avons étudié le comportement individuel de la souris injectée de 20 mg/kg. S. C. de Trémorine. Notre observation se sont étendues à un horaire de 6 heures. Toutes les souris réagissent par un tremblement, mais beaucoup d'entre-elles d'intensité et la périodicité variables.

CONCLUSION

1. Nous décrivons dans notre travail une méthode d'inscription des mouvements et des tremblements qui imprime à la souris l'injection sous-cutané de 20 mg/kg. de Trémorine. L'appareillage décrit est du type de transmission électropneumatique et permet de décomposer finement les phases par lesquelles passe la souris.
2. La souris normale non injectée de Trémorine s'agite tout d'abord. Aux passages successifs dans l'appareillage elle se calme (réflexe conditionnel). Elle garde des mouvements soit de marche, soit de lèchements, soit encore d'une activité motrice dictée par la curiosité. En fin d'expérience, elle est remarquablement calme et tranquille.
3. La souris injectée de Trémorine commence à s'agiter encore plus que la souris normale. Puis elle se calme. Ce calme est en grande partie dû au manque de spontanéité des mouvements musculaires, la Trémorine en effet semble « souder » les mouvements de la souris comme le décrit EVERETT. Cette « soudure » cependant à l'observation visuelle n'est pas évidente et apparaît mieux sur les tracés.

Puis la souris, après un délai variable d'une souris à l'autre, commence son tremblement. A l'observation visuelle ce tremblement affecte surtout l'extrémité céphalique. Le tremblement

peut rester individualisé ou se fusionner en salves d'un tremblement subintrant. Encore ici l'analyse graphique le démontre clairement. La souris ne redevient normale ou subnormale que 4 heures ou plus après l'injection de Trémorine. L'animal alors semble intoxiqué, mais il ne meurt pas (nous n'avons observé sur un nombre très considérable d'animaux injectés de Trémorine que 2 morts).

4. Le test de EVERETT semble donc parfaitement adapté pour créer chez la souris injectée de 20 mg/kg, s. c. de Trémorine un syndrome du type Parkinsonien. Car outre la rigidité et le tremblement, nous avons noté du larmoiement et de la salivation et des évacuations intestinales comme l'indique l'auteur.

Au cours de nos expériences nous ne nous sommes attaché qu'à l'analyse graphique du comportement musculaire alors que les collaborateurs du professeur Frommel ont dans leurs séries expérimentales noté les manifestations du type cholinergique, manifestations sur lesquelles nous n'insistons pas dans notre travail et qui confirment entièrement les observations faites par EVERETT.

En tant que test expérimentale, la Trémorine donc réalise bien un syndrome Parkinsonien typique quoique le fait qu'il puisse se manifester chez l'animal décérébré montre qu'il diffère de mécanisme d'avec la pathogénie de la vraie maladie de Parkinson.

BIBLIOGRAPHIE

1. BIJLSMA U. G. : *La Pharmacodynamie des médicaments anti-Parkinsoniens*. 5me Congrès Internat. de Thérapie- Utrecht, 4-6 juin 1957, p. 31.
2. BOVET D. and LONGO V. G. : *The action on Nicotine-induced tremors of substances effective in Parkinsonism*. Jour. Pharma. experim. Therap., 1951, 102, 22.
3. EVERETT G. M. : *A study of tremor and the Parkinson-like syndrome produced by 1-4-di-pyrrolidine-2-butyne « TREMORINE »*. XXme Congrès Internat. de Physiologie (Bruxelle). 30 juillet - 4 août 1956, p. 281.
4. EVERETT G. M., BLOCKUS L. E., SHEPPERD I. M. : *Tremor induced by Tremorine and its antagonism by anti-Parkinson drug*. Science. Vol. 124, N° 3211, p. 79. 13 july 1956.

